



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6  A61K 9/70		A1	(11) 国際公開番号  WO96/16642
			(43) 国際公開日  1996年6月6日(06.06.96)
(21) 国際出願番号  (22) 国際出願日	PCT/JP95/01073  1995年6月1日(01.06.95)		(81) 指定国  AU, CA, CN, KR, US, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) 優先権データ  特願平6/319117	1994年11月29日(29.11.94)	JP	添付公開書類  国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)  久光製薬株式会社  (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)	(72) 発明者: および  (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)  肥後成人(HIGO, Naruhito)[JP/JP] 小森賢一(KOMORI, Ken-ichi)[JP/JP] 寺原孝明(TERAHARA, Takaaki)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市銀音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)	(74) 代理人  弁理士 村山みどり(MURAYAMA, Midori) 〒150 東京都渋谷区恵比寿4-20-2 恵比寿ガーデンテラス武番館510 Tokyo, (JP)	

(54) Title : MATRIX TYPE PATCH PREPARATION

(54) 発明の名称 マトリックス型貼付製剤

## (57) Abstract

A matrix type patch preparation having a pressure-sensitive adhesive layer comprising a physiologically active substance, organic acid, hydrophobic polymer, tackifier resin, plasticizer and sorbafacient preferably in the proportion of 0.1-20 wt.%, 0.01-15 wt.%, 15-60 wt.%, 10-70 wt.%, 10-60 wt.% and 0.01-20 wt.%, respectively. Preferable examples of the organic acid are aliphatic carboxylic acids, aromatic carboxylic acids, alkylsulfonic acids, alkylsulfonic acid derivatives, cholic acid derivatives, and water-soluble inorganic salts thereof. This preparation serves to enhance percutaneous absorbability of the physiologically active substance and is extremely reduced in skin irritation.

(57) 要約

生理活性物質、有機酸、疎水性高分子、粘着付与樹脂、可塑剤及び吸収促進剤を含む粘着剤層を有することを特徴とするマトリックス型貼付製剤が開示されている。前記粘着剤層は、生理活性物質0.1～20重量%、有機酸0.01～15重量%、疎水性高分子15～60重量%、粘着付与樹脂10～70重量%、可塑剤10～60重量%及び吸収促進剤0.01～20重量%からなることが好ましい。前記有機酸は、脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸、アルキルスルホン酸、アルキルスルホン酸誘導体、コール酸誘導体またはこれらの水溶性無機塩類であることが好ましい。本発明のマトリックス型貼付製剤は、生理活性物質の経皮吸収性を高め、しかも皮膚に対する刺激性が極めて低い。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EES	エストニア	LR	リベリア	ROU	ルーマニア
AT	オーストリア	ESS	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FIR	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スエーデン
AZ	アゼルバイジャン	FRA	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GAB	ガボン	LV	ラトヴィア	SIK	スロヴェニア
BE	ベルギー	GGR	イギリス	MC	モナコ	SSK	スロヴァキア共和国
BFF	ブルガリア・ファソ	GGE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SWZ	スワジランド
BB	ベナン	GGR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	TD	チャード
BR	ブラジル	HUE	ハンガリー	SLV	スラヴァイア共和国	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	IEST	アイルランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CC	カナダ	IST	イスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	ITP	イタリー	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CG	コンゴー	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CC	スイス	KEG	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
I	コート・ジボアール	KGP	キルギスタン	NE	ニジエール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KPR	朝鮮民主主義人民共和国	NO	オランダ	US	米国
CN	中国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	VN	ヴィエトナム
DE	ドイツ	L	リヒテンシュタイン				

明 細 書  
マ ト リ ッ ク ス 型 貼 付 製 劑

技術分野

5 本発明は、生理活性物質の経皮吸収性を高め、皮膚に対する刺激性が低いマトリックス型貼付製剤に関する。

背景技術

薬物の投与方法としては、従来から経口投与、直腸投与、皮内投与、静脈投与等の種々の方法が知られており、中でも経口投与が広く採用されている。しかしながら、経口投与の場合、薬物の吸収後肝臓において一次代謝を受け易いことや、投与後一時的に必要以上の高濃度の血中薬物濃度が認められる等の欠点があった。また、経口投与においては胃腸管障害、嘔吐感、食欲不振等の副作用も多く報告されている。

従って、近年ではこのような経口投与の欠点を解消することを目的として、安全かつ持続的に薬物を吸収させることが期待できるものとして、経皮投与による方法が注目されている。既に、経皮投与製剤の開発が積極的に進められ、その製品も上市されている。

しかしながら、かかる経皮投与製剤における薬物の経皮吸収性は未だ不十分な場合も多く、その目的を十分に達成し得ているとは言い難い。即ち、正常皮膚は本来異物の体内への侵入を防ぐバリア機能を持っているため、通常の経皮投与製剤に用いられる基剤単独では、配合さ

れた薬効成分の十分な経皮吸収は得難い場合が多い。

そのため、皮膚の角質層を介する薬物の透過性を制御し、薬物の経皮吸収性を高める工夫が必要とされ、いわゆる経皮吸収促進剤を基剤に配合することが一般的に試みられている。例えば、低級アルキルアミドと組み合わせた吸収促進剤として、ジメチルアセトアミドとエチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソプロピルパルミテート等（米国特許第3,472,931号）、2-ピロリドンと適当なオイル、直鎖脂肪酸とアルコールのエステルを組み合わせた例（米国特許第4,017,641号）、また低級アルコールと炭素数7～20のアルコール、炭素数5～30の脂肪酸炭化水素、炭素数19～26の脂肪酸カルボン酸のアルコールエステル、炭素数10～24のモノまたはジエーテル、炭素数11～15のケトンと水の組み合わせた例（特開昭61-249934号公報）等がすでに提案されている。しかしながら、これら従来の吸収促進剤及び吸収促進組成物は、皮膚に対する安全性において未だ十分であるとは言い難い。

さらに、経皮投与製剤として、薬物と有機酸の組み合わせも報告されている。例えば、天然ゴム系粘着剤に吉草酸ベタメタゾンと有機酸を組み合わせたテープ製剤の例（特開昭56-61312号公報）、アクリル系粘着剤に非ステロイド系消炎鎮痛剤と有機酸を組み合わせたテープ製剤の例（特開昭62-126119号公報）、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体ポリマーに、薬効成分としてサリチル酸メチル、乳化剤、有

機酸、可塑剤、粘着付与樹脂及び水を組み合わせたパップ型製剤の例（特開昭63-159315号公報）等が既に提案されている。

しかしながら、これらの例における有機酸の使用は、  
5 安定性の改善、溶解性の改善及びpH調整等を目的としたものである。また、これらの薬物は、酸性または中性であるため、本発明のように、有機酸によりイオン対の形成を介して、生理活性物質の十分な皮膚透過性を向上させる製剤ではない。

10 また、塩基性の生理活性物質の皮膚透過性を向上させる手法も試みられている。例えば、アクリル系粘着剤にクエン酸と塩酸イソブレテレノールを組み合わせたテープ製剤の例（特開昭63-79820号公報）、アクリル系粘着剤に有機酸とビンボセチンを組み合わせたテープ製剤の例（特開平5-25039号公報）等が報告されているが、剥離時の刺激性の問題や、薬物の放出量が治療に十分な効果をもたらすに至っていない。

従って、本発明は、このような従来技術の課題を解決するためになされたものであって、生理活性物質の経皮<sup>20</sup>吸收性を高め、投与部位である皮膚に対する刺激性が極めて低いマトリックス型貼付製剤を提供することを目的とする。

### 発明の開示

25 本発明者らは、上記目的を達成するために、銳意研究を重ねた結果、マトリックス型貼付製剤の粘着剤層に、

生理活性物質、有機酸及び吸収促進剤を配合することにより、薬物の皮膚透過性が有意に向上し、投与部位である皮膚に対する刺激性が著しく低くなることを見出し、本発明を完成させた。

5 即ち、本発明によれば、生理活性物質、有機酸、疎水性高分子、粘着付与樹脂、可塑剤及び吸収促進剤を含む粘着剤層を有することを特徴とするマトリックス型貼付製剤が提供される。

また、本発明によれば、前記粘着剤層が、生理活性物質0.1～20重量%、有機酸0.01～15重量%、疎水性高分子15～60重量%、粘着付与樹脂10～70重量%、可塑剤10～60重量%及び吸収促進剤0.01～20重量%からなる前記マトリックス型貼付製剤が提供される。

15 以下、本発明について詳しく説明する。

本発明の粘着層中において使用される語句「有機酸」は、有機酸のみならず、その水性無機塩類を包含する。水性無機塩類の種類としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩等が挙げられる。

20 このような有機酸及びその水性無機塩類の例としては、としては、脂肪族（モノ、ジ、トリ）カルボン酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、カプロン酸、乳酸、マレイン酸、ピルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等）、芳香族カルボン酸（例えば、フタル酸、サリチル酸、安息香酸、アセチルサリチル酸等）、アルキルスル

ホン酸（例えば、エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、ポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等）、アルキルスルホン酸誘導体（例えば、N-2-ヒドロキシエチルピベリジン-N'-2-エタンスルホン酸（以下、「HEPES」と略記する）等）、コール酸誘導体（例えば、デヒドロコール酸等）及びこれらの水溶性無機塩類が挙げられる。

これらの中では、HEPES、デヒドロコール酸、酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウムが好ましく、特に、酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウムが好ましい。

このような有機酸は、粘着剤層の組成全体の重量に基づいて、好ましくは、0.01～1.5重量%、さらに好ましくは、0.1～1.0重量%、特に好ましくは0.1～5重量%の量で配合されることができる。有機酸の配合が、0.01重量%未満になると、マトリックス型貼付製剤として充分な透過量が得られず、また、1.5重量%を越えると、皮膚への刺激性が強くなるので好ましくない。

また、本発明のマトリックス型貼付製剤の粘着剤層において配合される生理活性物質としては、有機酸とイオン対を形成する塩基性薬物であれば、いずれの種類のものであってもよいが、例えば、催眠・鎮静剤（バルビタール、ニトラゼバム等）、解熱消炎鎮痛剤（酒石酸プロルファノール、ペンタゾシン等）、興奮・覚醒剤（メタンフェタミン、ベメグリド等）、精神神経用剤（メプロ

バメート、イミプラミン等)、局所麻酔剤(リドカイン、プロカイン等)、高尿酸血症剤(アロブリノール等)、排尿障害剤(塩酸オキシブチニン等)、筋弛緩剤(例えば塩酸チザニジン、塩酸エペリゾン、メシル酸ブリジノール等)、自律神経用剤(塩化カルプロニウム、臭化ネオスチグミン等)、抗パーキンソン剤(塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン等)、抗ヒスタミン剤(メキタジン、ジフェンヒドラミン等)、気管支拡張剤(塩酸ツロブテロール、プロカテロール等)、強心剤(塩酸イソプレナリン、アミノフィリン等)、冠血管拡張剤(ジルチアゼム、ニコランジル、ニフェジピン等)、末梢血管拡張剤(ニカメタート、塩酸トラゾリン等)、循環器用剤(フルナリジン、イブジラスト等)、不整脈用剤(アテノロール、塩酸アルブレノロール等)、抗アレルギー剤(フマル酸ケトチフェン、メキタジン等)、抗めまい剤(ベタヒスチン、ジフェニドール等)、麻薬系鎮痛剤(モルヒネ、クエン酸フェンタニール等)及びこれらの薬物の製薬学的に許容され得る無機塩または有機塩が挙げられる。これらの中では、気管支拡張剤、不整脈用剤、麻薬系鎮痛剤、循環器用剤、筋弛緩剤、抗アレルギー剤が好ましい。

尚、これらの生理活性物質は、単独で用いても、2種類以上を併用してもよい。また、これらの生理活性物質は粘着剤層の組成全体の重量に基づいて、0.1~20重量%の量で配合されることができる。生理活性物質の配合量が、0.1重量%未満となると、マトリックス製

剤として充分な透過量が得られず、また、20重量%を越えると、発赤等の皮膚への刺激性が認められるので好ましくない。

本発明のマトリックス型貼付製剤の粘着剤層において配合される疎水性高分子としては、ステレン-イソブレン-ステレンブロック共重合体（以下、「SIS」と略記する。）、イソブレンゴム、ポリイソブチレン（以下、「PIB」と略記する。）、ステレン-ブタジエン-ステレンブロック共重合体（以下、「SBS」と略記する。）、ステレン-ブタジエンゴム（以下、SBRと略記する。）、アクリル系ポリマー（2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メトキシエチルアクリレート及びアクリル酸の少なくとも2種の共重合体）を挙げができる。これらの中でも、特に、SIS、PIB及びこれらの2種のブレンドが好ましい。

このような疎水性高分子の粘着剤層の組成全体の重量に基づく配合量は、好ましくは15～60重量%、さらに好ましくは15～50重量%、特に好ましくは20～40重量%の量であることができる。疎水性高分子の配合量が15重量%未満であると、粘着剤層を形成できず、60重量%を越えると充分な透過性が得られないで好ましくない。

本発明のマトリックス型貼付製剤の粘着剤層において配合される粘着付与樹脂としては、ロジン誘導体（例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリ

ストールエステル等)、脂環族飽和炭化水素樹脂、テルペンフェノール、マレイン酸レジン等が挙げられる。この中でも、特に、水添ロジンのグリセリンエステル及び脂環族飽和炭化水素樹脂が好ましい。

5 このような粘着付与樹脂の粘着剤層の組成全体に基づく配合量は、好ましくは10～70重量%、さらに好ましくは10～60重量%、特に好ましくは20～50重量%であることができる。粘着付与樹脂の配合量が10重量%未満であると、貼付製剤として充分な粘着力が得られず、70重量%を越えると、粘着性が強くなりすぎ、剥離時に皮膚へ与える刺激が強くなるので好ましくない。

10 本発明のマトリックス製剤の粘着剤層に配合される可塑剤としては、石油系オイル(例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、芳香族系プロセスオイル等)、スクワラン、スクワレン、植物系オイル(例えば、オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トル油、ラッカセイ油)、二塩基酸エステル(例えば、ジブチルフタレート、ジオクチルフタレート等)、液状ゴム(例えば、ポリブテン、液状イソブレンゴム)、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、クロタミトン等が挙げられる。これらの中でも、特に、流動パラフィン、クロタミトン、サリチル酸グリコール、液状ポリブテン及びこれらの任意の組み合25 わせが好ましい。

このような可塑剤の粘着剤層の組成全体に基づく配合

量は、好ましくは 10～60 重量%、さらに好ましくは 15～50 重量%、特に好ましくは 20～40 重量% であることができる。可塑剤の配合量が 10 重量% 未満であると充分な透過性が得られず、60 重量% を越えると貼付製剤として充分な凝集力が維持できないので好ましくない。  
5

本発明のマトリックス型貼付製剤の粘着剤層において配合される吸収促進剤としては、従来より皮膚での吸収促進作用が認められている化合物であれば、いずれの種類であってもよく、例えば炭素鎖数 6～20 の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステルまたはエーテル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステルまたはエーテルが挙げられ、これらは、飽和、不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状分枝状のいずれでもよい。また、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイゾン (A zone)、エイゾン (A zone) 誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類 (Span 系)、ポリソルベート系 (Tween 系)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系 (HCO 系)、ショ糖脂肪酸エステル類等が挙げられる。具体的にはカブリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ミ

10  
15  
20  
25

リスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸メチル、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオロール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、d 1-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート 20、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン(以下、「ピロチオデカン」と略記する。)が好ましく、特に、1-メントール、ラウリルアルコール及びピロチオデカンが好ましい。

このような吸収促進剤は、粘着剤層の組成全体の重量に基づいて、好ましくは、0.01~20重量%、さらに好ましくは、0.1~10重量%、特に好ましくは、0.1~5重量%の量で配合されることができる。吸収促進剤の配合量が0.01重量%未満であると、マトリックス型貼付製剤として充分な透過性が得られず、20重量%を越えると、発赤、浮腫等の皮膚への刺激性が認められるので好ましくない。

本発明のマトリックス型貼布製剤の粘着剤層には、必要に応じて、さらに、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤等を配合することができる。

抗酸化剤としては、トコフェロール及びそのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒトログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン（以下、「BHT」という）、ブチルヒドロキシアニソール等が望ましい。抗酸化剤は、マトリックス型貼付製剤の粘着剤層の組成全体の重量に基づいて、好ましくは10重量%以下、さらに好ましくは5重量%以下、特に好ましくは2重量%以下の量で配合されることができる。

充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えば、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が望ましい。

架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、金属または金属化合物等の無機系架橋剤が好ましい。

防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が好ましい。

紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体等が好ましい。

このような抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外

線吸収剤は、合計で、粘着剤層の組成全体の重量に基づいて、好ましくは10重量%以下、さらに好ましくは5重量%以下、特に好ましくは2重量%以下の量で配合されることができる。

5 このような組成を有する粘着剤層は、いずれの方法によっても製造されることができる。例えば、薬物を含む基剤成分をトルエン、ヘキサン、酢酸エチル等の溶媒に溶解させ、離型紙または支持体上に伸展して、溶剤を乾燥除去した後、支持体と張り合わせ本剤を得る。また、  
10 薬物を含む基剤組成を熱融解させ、支持体または離型紙に塗工した後、粘着剤層を支持体と張り合わせて本剤を得る。

また、本発明のマトリックス型貼付製剤は、支持体層と、その上に形成された粘着剤層からなることができ、  
15 粘着剤層が、有機酸と生理活性物質を含む上記のような組成であれば、その他の構成や各構成部分の素材は、いずれの種類のものであってもよい。例えば、本発明のマトリックス型貼付製剤は、支持体層上に形成された粘着剤層の上に、さらに、離型紙層が設けられていてもよい。

20 支持体層は、柔軟な素材のものであることが好ましく、例えば、布、不織布、ポリウレタン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、紙、アルミニウムシート等またはそれらの複合素材  
25 からなることができる。

本発明のマトリックス型貼付製剤によれば、生理活性

物質が、皮膚を介して循環血中に持続的に吸収されることができる。しかも、本発明のマトリックス型貼付製剤は、皮膚に対する刺激性が著しく低い。また、経口投与の場合に見られる消化器系の副作用や急激な血中濃度の上昇に伴って起こり得る中枢系の副作用も回避することができる。

### 実施例

以下、本発明の実施例を比較例とともに示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。尚、実施例及び比較例において、「%」は全て重量%を意味するものとする。

15

#### 実施例 1

S I S (シェル社製；カリフレックス

D-1111) 16.5%

P I B (エクソン社製；ビスタネックス

20 MM-L-100) 1.5%

P I B (エクソン社製；ビスタネックス

LMMH) 6%

脂環族飽和炭化水素樹脂 (荒川化学㈱製；

アルコンP-100) 29.5%

25 流動パラフィン (エッソ社製；

クリストール352) 39.5%

ピロチオデカン	2 %
酢酸ナトリウム	1 . 5 %
フマル酸ケトチフェン	2 %
珪酸アルミニウム	1 %
5 B H T (吉富製薬㈱製; ヨシノックスBHT)	0 . 5 %
-----	
全量	1 0 0 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  $\mu$ m の厚さに塗工した後、ポリエステル製の支持体（以下の実施例 2 ~ 17 及び比較例 1 ~ 13 において同じ）と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

## 実施例 2

S I S (カリフレックスD-1111)	1 6 . 5 %
15 P I B (ピスタネックスMM-L-100)	1 . 5 %
P I B (ピスタネックスLMMH)	6 %
脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコンP-100)	3 0 %
流動パラフィン (クリストール352)	3 7 %
ピロチオデカン	3 %
20 酢酸ナトリウム	1 . 5 %
クエン酸フェンタニール	3 %
珪酸アルミニウム	1 %
B H T (ヨシノックス)	0 . 5 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  $\mu$ m の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

## 実施例 3

	S I S (カリフレックスD-1111)	17.5%
	P I B (ピスタネックスMM-L-100)	2.5%
5	P I B (ピスタネックスLMMH)	6%
	水添ロジンエステル (理化ハーキュレス <sup>株</sup> )	
	社製: フォーラル85)	35%
	流動バラフィン (クリストール352)	27.6%
	クロタミトン	5%
10	ピロチオデカン	3%
	酢酸ナトリウム	0.4%
	塩酸チザニジン	1.5%
	珪酸アルミニウム	1%
	B H T (ヨシノックス)	0.5%
15		-----
	全量	100%

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に100 $\mu$ mの厚さに塗工した後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

20

## 実施例 4

	S I S (カリフレックスD-1111)	17.5%
	P I B (ピスタネックスMM-L-100)	2.5%
	P I B (ピスタネックスLMMH)	6%
25	水添ロジンエステル (荒川化学 <sup>株</sup> 社製: KE-100)	35%

	流動パラフィン (クリストール 352)	1 9 . 5 %
	サリチル酸グリコール	1 0 %
	1-メントール	5 %
	サリチル酸ナトリウム	1 %
5	塩酸チザニジン	2 %
	珪酸アルミニウム	1 %
	B H T (ヨシノックス)	0 . 5 %
	-----	
	全量	1 0 0 %
10	これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100 $\mu$ m の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。	

### 実施例 5

15	P I B (ビスタネックス MM-L-100)	3 8 . 4 %
	水添ロジンエステル (荒川化学(株)製 ; KE-311)	2 0 %
	流動パラフィン (クリストール 352)	3 5 %
	液状ポリブテン (日本石油化学社製 ; HV-300)	5 %
20	1-メントール	0 . 1 %
	酢酸ナトリウム	0 . 5 %
	塩酸ツロブテロール	1 %
	-----	
25	全量	1 0 0 %
	これらの全ての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型	

紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

### 5 実施例 6

20	S I S (カリフレックスD-1111)	20 %
	水添ロジンエステル (KE-311)	50 %
	流動バラフィン (クリストール352)	20 %
	ラウリルアルコール	1 %
10	プロピオン酸ナトリウム	5 %
	塩酸アルブレノロール	3 %
	B H T (ヨシノックス)	1 %
	-----	
	全量	100 %

15 これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

### 実施例 7

20	S I S (カリフレックスD-1111)	36.5 %
	P I B (ピスタネックスMM-L-100)	3.5 %
	P I B (ピスタネックスLMMH)	20 %
	脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコンP-100)	10 %
	流動バラフィン (クリストール352)	15 %
25	ピロチオデカン	10 %
	プロピオン酸ナトリウム	0.2 %

フマル酸ケトチフェン	3.5 %
珪酸アルミニウム	0.8 %
BHT (ヨシノックス)	0.5 %

5

全量 100 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

## 10 実施例 8

PIB (ビスタネックス MM-L-100)	15 %
水添ロジンエステル (フォーラル 85)	70 %
クロタミトン	10 %
ピロチオデカン	2.5 %
15 酢酸ナトリウム	0.5 %
塩酸チザニジン	2 %

全量 100 %

これらの全ての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

## 実施例 9

25 SIS (カリフレックス D-1111)	10 %
PIB (ビスタネックス MM-L-100)	5 %

10	脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコンP-100)	20%
	流動バラフィン (クリストール352)	18%
	クロタミトン	5%
	1-メントール	20%
5	サリチル酸ナトリウム	15%
	クエン酸フェンタニール	5%
	珪酸アルミニウム	1%
	BHT (ヨシノックス)	1%
	-----	
10	全量	100%

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に100 $\mu$ mの厚さに塗工した後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

### 15 実施例10

15	PIB (ピスタネックスMM-L-100)	15%
	水添ロジンエステル (フォーラル85)	10%
	流動バラフィン (クリストール352)	60%
	ピロチオデカン	2%
20	酢酸ナトリウム	10%
	塩酸ツロブテロール	3%
	-----	
20	全量	100%

これらの全ての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に100 $\mu$ mの厚さに塗工した後、溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付

製剤を得た。

**実施例 1 1**

	S I S (カリフレックス D-1111)	2 6 . 5 %
5	P I B (ピスタネックス MM-L-100)	3 . 5 %
	P I B (ピスタネックス LMMH)	2 0 %
	水添ロジンエステル (フォーラル 85)	2 0 %
	流動パラフィン (クリストール 352)	1 5 %
	ラウリルアルコール	1 0 %
10	プロピオン酸ナトリウム	0 . 2 %
	塩酸アルブレノロール	3 . 5 %
	珪酸アルミニウム	0 . 8 %
	B H T (ヨシノックス)	0 . 5 %
-----		
15	全量	1 0 0 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  $\mu$ m の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

**20 実施例 1 2**

	P I B (ピスタネックス MM-L-100)	1 6 %
	水添ロジンエステル (フォーラル 85)	6 0 %
	クロタミトン	1 5 %
	ビロチオデカン	5 %
25	酢酸ナトリウム	1 %
	塩酸チザニジン	3 %

-----  
全量 100 %

これらの全ての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

### 実施例 1 3

	S I S (カリフレックスD-1111)	1 3 . 5 %
10	P I B (ピスタネックスMM-L-100)	4 %
	水添ロジンエステル (フォーラル85)	2 0 %
	流動パラフィン (クリストール352)	2 0 %
	液状ポリブテン (HV-300)	2 5 %
	クロタミトン	5 %
15	1-メントール	5 %
	プロピオン酸ナトリウム	1 . 2 %
	塩酸ツロブテロール	5 %
	珪酸アルミニウム	0 . 8 %
	B H T (ヨシノックス)	0 . 5 %

-----  
20

全量 100 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

25

### 実施例 1 4

S I S (カリフレックスD-1111)	1 7 . 5 %
P I B (ピスタネックスMM-L-100)	2 . 5 %
P I B (ピスタネックスLMMH)	6 %
水添ロジンエステル (フォーラル85)	3 5 %
5 流動パラフィン (クリストール352)	2 7 . 6 %
クロタミトン	5 %
ピロチオデカン	3 %
酢酸ナトリウム	0 . 4 %
塩酸ツロブテロール	1 . 5 %
10 硅酸アルミニウム	1 %
B H T (ヨシノックス)	0 . 5 %
-----	
全量	1 0 0 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に100  
 15  $\mu\text{m}$ の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせて本発明  
 のマトリックス型貼付製剤を得た。

### 実施例15

S I S (カリフレックスD-1111)	1 7 . 5 %
20 P I B (ピスタネックスMM-L-100)	2 . 5 %
P I B (ピスタネックスLMMH)	6 %
水添ロジンエステル (KE-100)	3 5 %
流動パラフィン (クリストール352)	1 9 . 5 %
サリチル酸グリコール	1 0 %
25 1-メントール	5 %
サリチル酸ナトリウム	1 %

塩酸ケトチフェン	2 %
珪酸アルミニウム	1 %
BHT (ヨシノックス)	0.5 %

5

全量 100 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

## 10 実施例 16

PIB (ピスタネックス MM-L-100)	15 %
水添ロジンエステル (フォーラル 85)	70 %
クロタミトン	10 %
ピロチオデカン	2.5 %
酢酸ナトリウム	0.5 %
クエン酸フェンタニール	2 %

全量 100 %

これらの全ての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

## 実施例 17

PIB (ピスタネックス MM-L-100)	16 %
水添ロジンエステル (フォーラル 85)	60 %

クロタミトン	1 5 %
ピロチオデカン	5 %
酢酸ナトリウム	1 %
塩酸アルブレノロール	3 %
5	-----
	全量 100 %

これらの全ての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に 100  $\mu$ m の厚さに塗工した後、溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせて本発明のマトリックス型貼付  
10 製剤を得た。

実施例 18	
酢酸ナトリウム	1 . 5 %
ピロチオデカン	2 . 0 %
15 流動パラフィン (クリストール 352)	3 6 . 5 %
ポリテルペン樹脂系粘着付与剤	2 9 . 5 %
P I B (ビスタネックス MM-L-100)	7 . 5 %
S I S (カリフレックス D-1111)	1 6 . 5 %
B H T (ヨシノックス)	1 . 5 %
20 フマル酸ケトチフェン	5 . 0 %
	-----
	全量 100 %

上記成分中、酢酸ナトリウム、ピロチオデカン及びフ  
マル酸ケトチフェン以外の成分を 180 °C で溶解、混合  
25 した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させ  
た後、PET フィルム 30  $\mu$ m 上に粘着層が 100  $\mu$ m と

なるように伸展し、本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

### 実施例 19

5	酢酸ナトリウム	5 . 0 %
	流動パラフィン（クリストール352）	6 . 5 %
	油溶性フェノール樹脂系粘着付与剤（荒川 化学製；タマノル521）	3 7 . 5 %
	P I B（ピスタネックスMM-L-100）	7 . 5 %
10	S I S（カリフレックスD-1111）	3 0 . 5 %
	B H T（ヨシノックス）	1 . 0 %
	ラウリルアルコール	2 . 0 %
	フマル酸ケトチフェン	1 0 . 0 %
	-----	
15	全量	1 0 0 %

上記成分中、ラウリルアルコール、酢酸ナトリウム及びフマル酸ケトチフェン以外の成分を180℃で溶解、混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散させた後、PETフィルム30μmに、粘着層が100μmとなるように伸展し、本発明のマトリックス型貼付製剤を得た。

### 実施例 20

	酢酸ナトリウム	0 . 5 %
25	流動パラフィン（クリストール352）	3 9 . 4 %
	ロジン系粘着付与剤（荒川化学製；	

	KR-610)	3 2 . 5 %
	P I B (ピスタネックスMM-L-100)	7 . 5 %
	S I S (カリフレックスD-1111)	1 6 . 5 %
	B H T (ヨシノックス)	1 . 5 %
5	ピロチオデカン	2 . 0 %
	フマル酸ケトチフェン	0 . 1 %
	-----	
	全量	1 0 0 %

上記組成中、ピロチオデカン、フマル酸ケトチフェン  
 10 及び酢酸ナトリウム以外の成分を180°Cにおいて溶解、  
 混合した後、残りの成分を添加し、均一になるまで分散  
 させた後、PETフィルム30μm上に、粘着層が10  
 0μmとなるように伸展し、本発明のマトリックス型貼  
 付製剤を得た。

15

## 比較例 1

	S I S (カリフレックスD-1111)	1 6 . 5 %
	P I B (ピスタネックスMM-L-100)	1 . 5 %
	P I B (ピスタネックスLMMH)	6 %
20	脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコンP-100)	2 9 . 5 %
	流動パラフィン (クリストール352)	4 1 %
	ピロチオデカン	2 %
	フマル酸ケトチフェン	2 %
	珪酸アルミニウム	1 %
25	B H T (ヨシノックス)	0 . 5 %
	-----	

全量	100%
----	------

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に100  
 $\mu\text{m}$ の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせてマトリ  
 ックス型貼付製剤を得た。

5

### 比較例2

	S I S (カリフレックスD-1111)	16.5%
	P I B (ピスタネックスMM-L-100)	1.5%
	P I B (ピスタネックスLMMH)	6%
10	脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコンP-100)	30%
	流動パラフィン (クリストール352)	38.5%
	ピロチオデカン	3%
	クエン酸フェンタニール	3%
	珪酸アルミニウム	1%
15	B H T (ヨシノックス)	0.5%

-----

全量	100%
----	------

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に100  
 $\mu\text{m}$ の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせてマトリ  
 ックス型貼付製剤を得た。

### 比較例3

	S I S (カリフレックスD-1111)	17.5%
	P I B (ピスタネックスMM-L-100)	2.5%
25	P I B (ピスタネックスLMMH)	6%
	水添ロジンエステル (フォーラル85)	35%

流動パラフィン (クリストール 352)	28 %
クロタミトン	5 %
ピロチオデカン	3 %
塩酸チザニジン	1.5 %
5 硅酸アルミニウム	1 %
BHT (ヨシノックス)	0.5 %
-----	
全量	100 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  
 10  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせてマトリ  
 ックス型貼付製剤を得た。

#### 比較例 4

SIS (カリフレックス D-1111)	17.5 %
15 PIB (ピスタネックス MM-L-100)	2.5 %
PIB (ピスタネックス LMMH)	6 %
水添ロジンエステル (KE-100)	35 %
流動パラフィン (クリストール 352)	20.5 %
サリチル酸グリコール	10 %
20 1-メントール	5 %
塩酸チザニジン	2 %
硅酸アルミニウム	1 %
BHT (ヨシノックス)	0.5 %
-----	
25 全量	100 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100

$\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせてマトリックス型貼付製剤を得た。

#### 比較例 5

5	P I B (ピスタネックスMM-L-100)	38.4 %
	水添ロジンエステル (KE-311)	20 %
	流動バラフィン (クリストール352)	35.5 %
	ポリブテン (HV-300)	5 %
	1-メントール	0.1 %
10	塩酸ツロブテロール	1 %
		-----
	全量	100 %

これらの全ての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に  $100\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせてマトリックス型貼付製剤を得た。

#### 比較例 6

20	S I S (カリフレックスD-1111)	20 %
	水添ロジンエステル (KE-311)	50 %
	流動バラフィン (クリストール352)	25 %
	ラウリルアルコール	1 %
	塩酸アルブレノロール	3 %
	B H T (ヨシノックス)	1 %
		-----
	全量	100 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせてマトリックス型貼付製剤を得た。

### 5 比較例 7

S I S (カリフレックスD-1111)	36.5 %
P I B (ピスタネックスMM-L-100)	3.5 %
P I B (ピスタネックスLMMH)	20 %
脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコンP-100)	10 %
10 流動パラフィン (クリストール352)	25 %
プロピオン酸ナトリウム	0.2 %
フマル酸ケトチフェン	3.5 %
珪酸アルミニウム	0.8 %
B H T (ヨシノックス)	0.5 %
15	-----
	全量
	100 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせてマトリックス型貼付製剤を得た。

20

### 比較例 8

P I B (ピスタネックスMM-L-100)	15 %
水添ロジンエステル (フォーラル85)	70 %
クロタミトン	12.5 %
25 酢酸ナトリウム	0.5 %
塩酸チザニジン	2 %

-----  
全量 100 %

これらの全ての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に 100  $\mu$ m の厚さに塗工した後、溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせてマトリックス型貼付製剤を得た。

### 比較例 9

	S I S (カリフレックスD-1111)	10 %
10	P I B (ピスタネックスMM-L-100)	5 %
	脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコンP-100)	20 %
	流動バラフィン (クリストール352)	38 %
	クロタミトン	5 %
	サリチル酸ナトリウム	15 %
15	クエン酸フェンタニール	5 %
	珪酸アルミニウム	1 %
	B H T (ヨシノックス)	1 %

-----  
全量 100 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  $\mu$ m の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせてマトリックス型貼付製剤を得た。

### 比較例 10

25	P I B (ピスタネックスMM-L-100)	15 %
	水添ロジンエステル (フォーラル85)	10 %

流動パラフィン (クリストール 352)	6 2 %
酢酸ナトリウム	1 0 %
塩酸ツロブテロール	3 %

5

全量 1 0 0 %

これらの全ての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に  $100 \mu m$  の厚さに塗工した後、溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせてマトリックス型貼付製剤を得た。

10

## 比較例 1 1

S I S (カリフレックス D-1111)	2 6 . 5 %
P I B (ビスタネックス MM-L-100)	3 . 5 %
P I B (ビスタネックス LMMH)	2 0 %
15 水添ロジンエステル (フォーラル 85)	2 0 %
流動パラフィン (クリストール 352)	2 5 %
プロピオン酸ナトリウム	0 . 2 %
塩酸アルブレノロール	3 . 5 %
珪酸アルミニウム	0 . 8 %
20 B H T (ヨシノックス)	0 . 5 %

全量 1 0 0 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に  $100 \mu m$  の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせてマトリックス型貼付製剤を得た。

## 比較例 1 2

P I B (ビスタネックス MM-L-100)	1 6 %
水添ロジンエステル (フォーラル 85)	6 0 %
クロタミトン	2 0 %
5 酢酸ナトリウム	1 %
塩酸チザニジン	3 %
-----	
全量	1 0 0 %

これらの全ての成分をトルエン溶媒で溶解させ、離型紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、溶剤を乾燥除去し、支持体と張り合わせてマトリックス型貼付製剤を得た。

## 比較例 1 3

15 S I S (カリフレックス D-1111)	1 3 . 5 %
P I B (ビスタネックス MM-L-100)	4 %
水添ロジンエステル (フォーラル 85)	2 0 %
流動パラフィン (クリストール 352)	2 5 %
液状ポリブテン (HV-300)	2 5 %
20 クロタミトン	5 %
プロピオン酸ナトリウム	1 . 2 %
塩酸ツロブテロール	5 %
珪酸アルミニウム	0 . 8 %
B H T (ヨシノックス)	0 . 5 %
-----	
全量	1 0 0 %

これらの全ての成分を熱融解させ、離型紙上に 100  $\mu\text{m}$  の厚さに塗工した後、支持体と張り合わせてマトリックス型貼付製剤を得た。

5 比較例 1 ~ 6 は、それぞれ実施例 1 ~ 6 に対応しており、実施例 1 ~ 6 において用いられる有機酸またはその塩を用いない代りに、可塑剤の量を多くしたこと以外は、対応する実施例と同様にしてマトリックス型貼付製剤を得たものである。

10 また、比較例 7 ~ 13 は、それぞれ実施例 7 ~ 13 に対応しており、実施例 7 ~ 13 において用いられる吸収促進剤を用いない代りに、可塑剤の量を多くしたこと以外は、対応する実施例と同様にしてマトリックス型貼付製剤を得たものである。

15 実施例 1 ~ 13 及び比較例 1 ~ 13 において得られた各貼付製剤の皮膚透過性を、ヒト皮膚を用いる *in vitro* の皮膚透過試験により評価した。また、実施例 1 ~ 6 及び比較例 1 ~ 6 において得られた各貼付製剤の皮膚刺激性について、ヒト皮膚を用いて皮膚刺激指数 (S I 値)  
20 を求めた。

#### 試験例 1 (ヒト皮膚透過試験)

凍結したヒトの腹部皮膚を購入後、融解させ真皮側の脂肪組織を注意深く取り除く。その後、皮膚はダーマトームにより厚み 350  $\mu\text{m}$  になるように調節し、真皮側がレセプター層となるように、37 °C の温水を外周部に

循環させたフロースルーセル ( $1 \text{ cm}^2$ ) に装着した。この角質層側に実施例 1 ~ 20 及び比較例 1 ~ 6 において得られた各マトリックス型貼付製剤を塗布し、レセプター層に生理食塩水を用い、 $5 \text{ ml}/\text{時間}$  の速さで 1 時間毎に 24 時間までサンプリングを行った。各時間毎に得られたレシーバー溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1 時間当たりの透過速度を算出し、下記式に従って定常状態での皮膚透過速度を決定した。

10 皮膚透過速度 ( $\mu \text{ g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) = {サンプル濃度 ( $\mu \text{ g}/\text{ml}$ )  
× 流量 ( $\text{ml}$ ) } / 製剤の適用面積 ( $\text{cm}^2$ )

結果を下記表 1 に示す。

表 1

例	皮膚透過量 ( $\mu \text{ g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )
実施例 1	1.35
比較例 1	0.03
実施例 2	1.45
比較例 2	0.15
実施例 3	1.78
比較例 3	0.08

	実施例 4	2 . 2 3
	比較例 4	0 . 1 2
	-----	
	実施例 5	1 . 0 3
5	比較例 5	0 . 0 5
	-----	
	実施例 6	1 . 8 7
	比較例 6	0 . 1 5
	-----	
10	実施例 7	2 . 0 5
	比較例 7	0 . 1 3
	-----	
	実施例 8	1 . 2 4
	比較例 8	0 . 1 9
15	-----	
	実施例 9	3 . 6 7
	比較例 9	0 . 2 5
	-----	
	実施例 10	2 . 4 5
20	比較例 10	0 . 1 7
	-----	
	実施例 11	3 . 7 6
	比較例 11	0 . 1 0
	-----	
25	実施例 12	2 . 8 9
	比較例 12	0 . 3 2

-----  
実施例 1 3 3 . 0 8

比較例 1 3 0 . 5 7

5

### 試験例 2 (皮膚一次刺激性試験)

実施例 1 ~ 6 及び比較例 1 ~ 6 で得られた貼付製剤を  
10 cm<sup>2</sup>に打ち抜き、ヒト背部正常皮膚に 24 時間貼付  
し、剥離直後及び、剥離後 24 時間に肉眼的所見により  
10 皮膚の状態を観察し、下記表 2 の判定法により皮膚刺激  
指数を求めた。結果を下記表 3 に示す。

表 2

#### 判定法

15 判定	皮膚の状態	点数
-	反応無し	0
±	軽い紅班 (発赤)	0 . 5
+	紅班	1 . 0
20 ++	紅班 + 浮腫	2 . 0
+++	紅班 + 浮腫 + 丘疹、小水泡	3 . 0
++++	大水泡	4 . 0

-----  
皮膚刺激指数 = (各々の剥離直後と 24 時間後の判定で  
25 刺激の高い値の和 / 被験者の人数) × 100

表 3  
皮膚刺激指数

例	(SI値)
5 実施例 1	3 . 0
比較例 1	5 . 6
10 実施例 2	8 . 5
比較例 2	1 1 . 3
15 実施例 3	5 . 7
比較例 3	1 0 . 2
20 実施例 4	1 3 . 7
比較例 4	1 6 . 4
実施例 5	5 . 8
比較例 5	8 . 5
25 実施例 6	1 8 . 3
比較例 6	1 9 . 6

#### 産業上の利用可能性

25 本発明のマトリックス型貼付製剤によれば、粘着剤中に含まれる生理活性物質が、皮膚を経由して高効率で

直接循環血中に持続的に吸収される。しかも、本発明のマトリックス型貼付製剤は、投与部位である皮膚における刺激性がきわめて低い。

また、本発明のマトリック型貼付製剤によれば、経口投与時に見られる肝臓での初回通過効果による薬物の代謝を受けることなく、持続的な有効血中濃度を得ることができ、経口投与時に見られる急激な血中濃度の上昇に伴って起こる副作用も回避することができる。

10

15

20

25

## 請求の範囲

1. 生理活性物質、有機酸、疎水性高分子、粘着付与樹脂、可塑剤及び吸収促進剤を含む粘着剤層を有することを特徴とするマトリックス型貼付製剤。
- 5 2. 前記有機酸が、脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸、アルキルスルホン酸、アルキルスルホン酸誘導体、コール酸誘導体またはそれらの水溶性無機塩類である請求の範囲第1項記載のマトリックス型貼付製剤。
- 10 3. 前記有機酸が、N-2-ヒドロキシエチルピベリジン-N'-2-エタンスルホン酸、デヒドロコール酸またはそれらの水溶性無機塩類である請求の範囲第1または2項に記載のマトリックス型貼付製剤。
- 15 4. 前記水溶性無機塩類が、酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウムまたはサリチル酸ナトリウムである請求の範囲第2項に記載のマトリックス型貼付製剤。
5. 前記疎水性高分子が、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレンまたはこれらの2種のブレンドである請求の範囲第1～4項のいずれかに記載のマトリックス型貼付製剤。
- 20 6. 前記粘着付与樹脂が、脂環族飽和炭化水素または水添ロジンのグリコールエステルである請求の範囲第1～5項のいずれかに記載のマトリックス型貼付製剤。
7. 前記可塑剤が、流動バラフィン、クロタミトン、サリチル酸グリコール及び液状ポリブテンの少なくとも1種である請求の範囲第1～6項のいずれかに記載のマトリックス型貼付製剤。

8. 前記吸収促進剤が、1-メントール、ラウリルアルコールまたはピロチオデカンである請求の範囲第1～7項のいずれかに記載のマトリックス型貼付製剤。

9. 前記粘着剤層が、生理活性物質0.1～20重量%、有機酸0.01～15重量%、疎水性高分子15～60重量%、粘着付与樹脂10～70重量%、可塑剤10～60重量%及び吸収促進剤0.01～20重量%からなる請求の範囲第1項記載のマトリックス型貼付製剤。

10. 前記粘着剤層が、生理活性物質0.1～20重量%、有機酸0.1～10重量%、疎水性高分子15～50重量%、粘着付与樹脂10～60重量%、可塑剤15～50重量%及び吸収促進剤0.1～10重量%からなる請求の範囲第1項記載のマトリックス型貼付製剤。

11. 前記粘着剤層が、生理活性物質0.1～20重量%、有機酸0.1～5重量%、疎水性高分子20～40重量%、粘着付与樹脂20～50重量%、可塑剤20～40重量%及び吸収促進剤0.1～5重量%からなる請求の範囲第1項記載のマトリックス型貼付製剤。

12. 生理活性物質が、塩基性薬物である請求の範囲第1～11項のいずれかに記載のマトリックス型貼付製剤。

13. 生理活性物質が、気管支拡張剤である請求の範囲第1～12項のいずれかに記載のマトリックス型貼付製剤。

14. 生理活性物質が、不整脈用剤である請求の範囲第1～12項のいずれかに記載のマトリックス型貼付製剤。

剤。

15. 生理活性物質が、麻薬系鎮痛剤である請求の範囲第1～12項のいずれかに記載のマトリックス型貼付製剤。

5 16. 生理活性物質が、循環器用剤である請求の範囲第1～12項のいずれかに記載のマトリックス型貼付製剤。

17. 生理活性物質が、筋弛緩剤である請求の範囲第1～12項のいずれかに記載のマトリックス型貼付製剤。

10 19. 生理活性物質が、抗アレルギー剤である請求の範囲第1～12項のいずれかに記載のマトリックス型貼付製剤。

15

20

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01073

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 2-300118, A (Nitto Denko Corp.), December 12, 1990 (12. 12. 90) (Family: none)	1-3, 5-7, 9-19
Y	JP, 1-290630, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), November 22, 1989 (22. 11. 89) (Family: none)	1-3, 5-7 9-19
A	JP, 56-140916, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), November 4, 1981 (04. 11. 81) (Family: none)	1 - 19
A	JP, 61-186317, A (Israel Institute for Biological Research), August 20, 1986 (20. 08. 86) & US, 4788063, A & DE, 3528979, A	1 - 19

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 18, 1995 (18. 07. 95)

Date of mailing of the international search report

August 8, 1995 (08. 08. 95)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanes Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 95/01073

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int CL<sup>8</sup> A61K9/70

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int CL<sup>8</sup> A61K9/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 2-300118, A(日東電工株式会社), 12. 12月. 1990(12. 12. 90)(ファミリーなし)	1-3, 5-7, 9-19
Y	JP, 1-290630, A(武田薬品工業株式会社), 22. 11月. 1989(22. 11. 89)(ファミリーなし)	1-3, 5-7, 9-19
A	JP, 56-140916, A(積水化学工業株式会社), 4. 11月. 1981(04. 11. 81)(ファミリーなし)	1-19

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

引用文献のカテゴリー  
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の  
 後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
 に引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
 性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
 がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  18. 07. 95	国際調査報告の発送日  08.08.95
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 吉住和之 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 4 C 9 1 6 5

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリーキー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 61-186317, A(イスラエル・インスティテュート・ フォー・バイオロジカル・リサーチ), 20. 8月. 1986 (20. 08. 86) &US, 4788063, A&DE, 3528979, A	1-19